

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Dezember 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/100401 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/404**,
A61P 35/00, C07D 209/36, 401/12, 209/40, C07H 15/26,
C07D 403/12

BRUMBY, Thomas [DE/DE]; Lepsiusstrasse 60, 12163 Berlin (DE). **PRIEN, Olaf** [DE/DE]; Lützenstrasse 12, 10711 Berlin (DE). **SCHÄFER, Martina** [DE/DE]; Ossietzkystrasse 7, 13503 Berlin (DE). **SIEMEISTER, Gerd** [DE/DE]; Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06132

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Juni 2002 (05.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

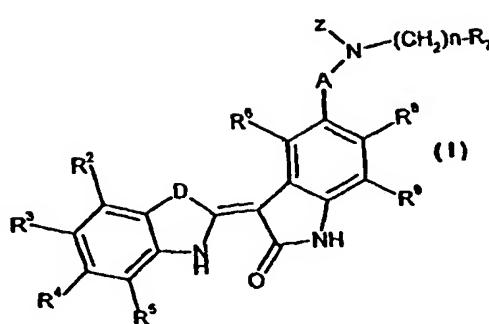
(30) Angaben zur Priorität:
101 29 028.4 11. Juni 2001 (11.06.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SOLUBLE CDK-INHIBITORY INDIRUBIN DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: LÖSLICHE CDK-INHIBITORISCHE INDIRUBINDERivate



(57) Abstract: The invention relates to indirubin derivatives of formula (I) that, by establishing a basic side chain in the 5-position, contain a radically increased solubility with a simultaneous improvement in the biological activity. The invention also relates to intermediate products, to a method for the production thereof, and to their use as Cdk inhibitors for treating cancer such as solid tumors and leukemia, autoimmune diseases such as psoriasis, alopecia and multiple sclerosis, chemotherapeutic agent-induced alopecia and mucositis, cardiovascular diseases such as stenoses, arterioscleroses, restenoses, infectious diseases, e.g. those caused by unicellular parasites, such as Trypanosoma, Toxoplasma or Plasmodium, or caused by fungi, nephrological diseases, e.g. glomerulonephritis, chronic neurodegenerative diseases such as Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, AIDS dementia and Alzheimer's disease, acute neurodegenerative diseases

such as ischemias of the brain and neurotrauma, viral infections such as cytomegalic infections, herpes, hepatitis B and C, and HIV diseases.

(57) Zusammenfassung: Es werden Indirubin-Derivate, der Formel (I), die durch Etablierung einer basischen Seitenkette in 5-Position eine radikal erhöhte Löslichkeit bei gleichzeitiger Verbesserung der biologischen Wirksamkeit erhalten sowie Zwischenprodukte und Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Cdk-Inhibitoren zur Behandlung von Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Aloperie und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Aloperie und Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z.B. durch unizellulare Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z.B. Glomerulonephritis, chronischen neurodegenerativen Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akuten neurodegenerativen Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z.B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen, beschrieben.

WO 02/100401 A1



Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Lösliche Cdk-inhibitorische Indirubinderivate

Die Erfindung betrifft Indirubin-Derivate, die durch Etablierung einer basischen

- 5 Seitenkette in 5-Position eine radikal erhöhte Löslichkeit bei gleichzeitiger Verbesserung der biologischen Wirksamkeit erhalten sowie Zwischenprodukte und Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Cdk-Inhibitoren zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

- 10 Aus der traditionellen chinesischen Heilmedizin ist bekannt, daß Indirubin und einige Indirubin-Derivate wirksam gegen bestimmte Formen des Krebses sind. So zeigen Indirubin-3'-oxim-methylether und Indirubin-3'-oxim-ethylether neben antineoplastischen Wirkungen auch eine *in vitro* Hemmwirkung auf verschiedene Leukämiezelllinien aus Patienten mit akuter lymphatischer, akuter myeloischer und 15 chronisch granulozytärer Leukämie (Li et al., 1996, Bull. Chem. Soc. Japan, 69, 1621-1627 und Tian et al., 1995, Chemical Research in Chinese Universities, 11, 75-78).

- 20 Bereits im Jahre 1913 wurde vom Kaiserlichen Patentamt ein Patent auf die Herstellung von Alkylethern der Indirubinoxime erteilt (Nr. 282278).

- 25 Die Synthese ausgewählter Indirubin-Derivate, sowie deren Eigenschaft als aktive Wirkstoffe zur Behandlung von Krebs, so zum Beispiel als Zubereitung des Naturcocktails "Dang Gui Lu Hui Wan" wird in Chinese J. Intern. Med. 15, 86-88, (1979) beschrieben.

Grundlegende Arbeiten zur Synthese von Indirubin und Indirubinderivaten sind in G.A. Russell, G. Kaupp, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3851-3859 beschrieben.

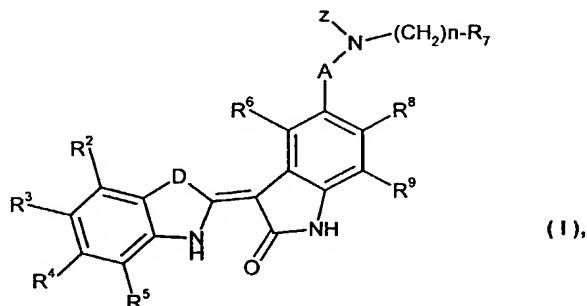
- 30 Weiterhin wird eine pharmakologische Wirkung einiger Indirubin-Derivate in der WO 99/62503 beschrieben.

Aufgrund der interessanten Eigenschaften der Verbindungsklasse besteht nach wie vor ein großer Bedarf an selektiveren und wirksameren Indirubin-Derivaten zur

Behandlung von verschiedenen Erkrankungen. Hierzu zählt zum Beispiel Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizellulare Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen.

Ein wesentlicher Nachteil der bekannten Indirubin-Derivate ist jedoch, daß diese sehr schlecht löslich sind und dadurch weniger selektiv und insbesondere weniger wirksam sind. Sie finden deshalb in der Praxis nur eingeschränkte Verwendung.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I

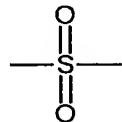


20

in der

A

für die Gruppe



25

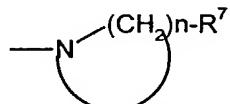
Z

für Wasserstoff oder C₁₋₁₀-Alkyl steht,

oder die Gruppe

-N-(CH₂)_n-R⁷

gegebenenfalls auch einen Ring der Struktur



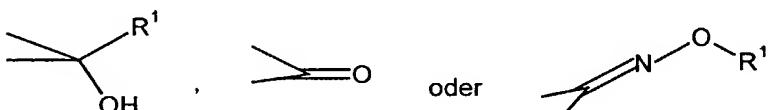
bildet, wobei der Ring ungesättigt, teilgesättigt oder gesättigt sein kann, Z gleich 0 ist und das Stickstoff-Atom der Gruppe -NR¹⁰R¹¹ in der Bedeutung von R⁷ ebenfalls als weiteres Heteroatom im Ring steht, und der Ring gegebenenfalls mit Hydroxy- C₁₋₁₀-Alkyl substituiert sein kann,

n

für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,

D

für die Gruppe



R¹

für Wasserstoff oder für die Gruppe C₁₋₆-Alkyl-CO-NR¹⁰R¹¹, oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Amino, Halogen oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochenes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy, oder die Gruppe -CF₃, -OCF₃, -SC₁₋₆-Alkyl oder -SCF₃ substituiertes Phenyl steht,

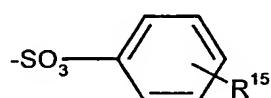
20

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ und R⁹

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Benzyloxy, Aryl oder Heteraryl oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂, -NR¹⁰R¹¹, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -

30

NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂,
 -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹, -NR¹²CONH₂,
 -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹), -CONH₂, -CONR¹⁰R¹¹ oder
 -COOR¹² stehen, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 5 gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy,
 C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die Gruppe -
 SO₃H, -PO₃H₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -
 SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -
 10 NR¹²SO₂NH₂, -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹,
 -NR¹²CONH₂, -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹), -CONH₂, -
 CONR¹⁰R¹¹ oder -COOR¹² substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-
 15 Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl, C₃₋₇-Cyclo-
 alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder
 Heteroaryl steht, und C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl,
 C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl gegebenenfalls
 ein- oder mehrfach durch eine =C=O oder =NR¹⁰ Gruppe
 unterbrochen sein kann,
 R⁷ für Wasserstoff, Hydroxy, Pyridyl oder für die Gruppe
 -NR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹ oder
 20



steht,

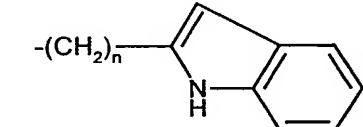
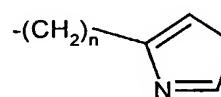
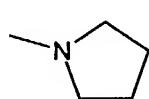
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, Hydroxy, C₁₋
 25 C₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-
 Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-
 C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -(CH₂)_nCOO-C_{1-C₆}-Alkyl,
 -CH(CH₃)-Phenyl, -NR¹³R¹⁴, -SOR¹², -SO₂R¹², -CONH₂, -
 CONHC₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁₋₆-
 30 Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio,
 Halo-C₁₋₆-alkoxy oder die Gruppe -NR¹³R¹⁴, -SO₃H, -PO₃H₂, -

NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹³SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹³R¹⁴, NR¹²SO₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³COOR¹⁴, -NR¹³CONHR¹⁴, -NR¹²CONH₂, -PO(OR¹³)(OR¹⁴), -POR¹³(OR¹⁴), -CONH₂, -CONR¹³R¹⁴ oder -COOR¹²

5 substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl, C₃₋₇-Cyclo-alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht, oder durch ein bis zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefel-Atome und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochenes und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthaltendes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, oder für unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl oder Halo-C₁₋₆-alkoxy substituiertes Phenyl stehen, oder für die Gruppe

10

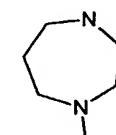
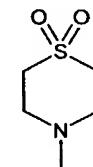
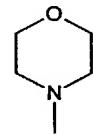
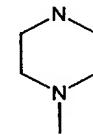
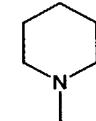
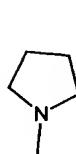
15



stehen, oder

R¹⁰ und R¹¹

gemeinsam einen Ring



20

bilden, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl oder mit Phenyl substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls das Phenyl ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl, Halo-C₁₋₆-

25

5

alkoxy oder C₃₋₁₀-Cycloalkyl substituiert sein kann, wobei das C₃₋₁₀-Cycloalkyl durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, und das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH, -COOC₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,

10

R¹²

für Wasserstoff, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NR¹³R¹⁴, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂ -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht, oder durch ein bis zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefel-Atome und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring

20

25

unterbrochenes und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthaltendes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, oder für unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl oder Halo-C₁₋₆-alkoxy substituiertes Phenyl steht,

30

R¹³ und R¹⁴

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -CONH₂, -CONHC₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -

5

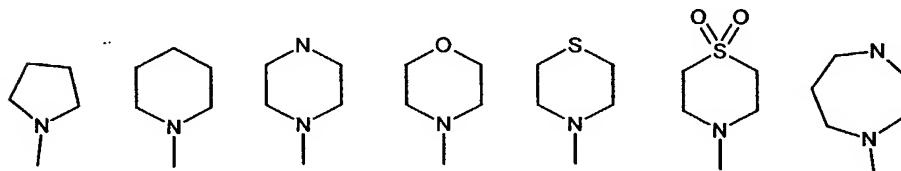
10

15

20

 R^{13} und R^{14}

COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹, -NR¹²CONH₂, -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹), -CONH₂, -CONR¹⁰R¹¹ oder -COOR¹² substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht, oder durch ein bis zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefel-Atome und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochenes und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthaltendes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, oder für unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl oder Halo-C₁₋₆-alkoxy substituiertes Phenyl steht, oder gemeinsam einen Ring



25

30

bilden, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl oder mit Phenyl substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls das Phenyl ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl, Halo-C₁₋₆-alkoxy oder C₃₋₁₀-Cycloalkyl substituiert sein kann, wobei das

C₃₋₁₀-Cycloalkyl durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, und das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NH-C₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH, -COOC₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, und für Wasserstoff oder C_{1-C₆}-Alkyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze, die bekannten Nachteile überwinden.

15

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl und Octadecyl zu verstehen.

20

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl zu verstehen.

25

Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

30

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt, wobei beispielsweise folgenden Reste gemeint sind: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-

Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl,
5 Biphenyl und insbesondere Phenyl.

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als
5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol und
Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin,
10 Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate davon.

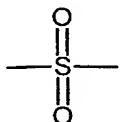
Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen
Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut
15 löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin,
Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin,
Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-
Amino-2,3,4-butantriol.

20 Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze
organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure,
Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

Besonders gute Eigenschaften haben solche Verbindungen der allgemeinen
25 Formel I, in der

Sehr gute Eigenschaften haben insbesondere solche Verbindungen der
allgemeinen Formel I, in der

30 A für die Gruppe



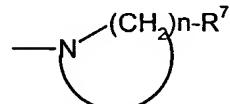
Z

für Wasserstoff oder C₁₋₁₀-Alkyl steht,

oder die Gruppe

-N-(CH₂)_n-R⁷

gegebenenfalls auch einen Ring der Struktur



5

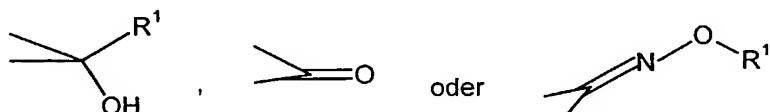
bildet, wobei der Ring ungesättigt, teilgesättigt oder gesättigt sein kann, Z gleich 0 ist und das Stickstoff-Atom der Gruppe -NR¹⁰R¹¹ in der Bedeutung von R⁷ ebenfalls als weiteres Heteroatom im Ring steht, und der Ring gegebenenfalls mit Hydroxy- C₁₋₁₀-Alkyl substituiert sein kann,

10 n

für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,

D

für die Gruppe

R¹

15

für Wasserstoff oder für die Gruppe C₁₋₆-Alkyl-CO-NR¹⁰R¹¹, oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Amino, Halogen oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochenes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl steht,

20

R², R³, R⁴, R⁵,R⁶, R⁸ und R⁹

25

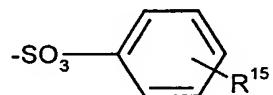
unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl oder die Gruppe -

SO₃H, -PO₃H₂, -NR¹⁰R¹¹, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹, -NR¹²CONH₂, -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹), -CONH₂, -CONR¹⁰R¹¹ oder -

30

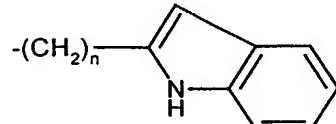
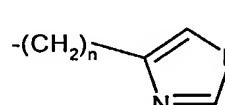
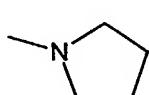
COOR¹² stehen, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹, -NR¹²CONH₂, -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹), -CONH₂, -CONR¹⁰R¹¹ oder -COOR¹² substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht, und C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine =C=O oder =NR¹⁰ Gruppe unterbrochen sein kann,

15 R⁷ für Wasserstoff, Hydroxy, Pyridyl oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹ oder



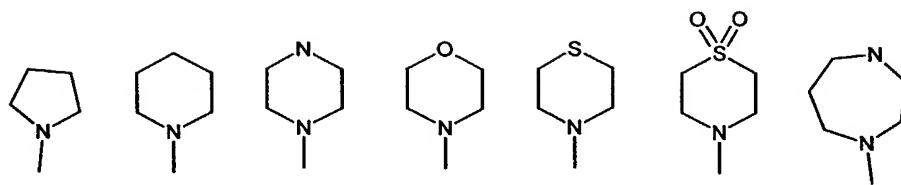
steht,

20 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-C₆}-Alkoxy, C_{3-C₆}-Cycloalkyl, -(CH₂)_nCOO-C_{1-C₆}-Alkyl, -CH(CH₃)-Phenyl oder für gegebenenfalls mit Hydroxy substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl oder für die Gruppe -NR¹³R¹⁴,



25 stehen, oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen Ring



bilden,

- 5 R¹² für Wasserstoff, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl,
C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-
Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NR¹³R¹⁴, -
CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -
COOC₁₋₆-Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy,
C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die Gruppe
-SO₃H, -PO₃H₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂,
substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₁₋₆-
Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl, C₃₋₇-Cyclo-alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋
15 3-Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht, oder durch ein
bis zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefel-Atome und/ oder
durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring
unterbrochenes und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere
mögliche Doppelbindungen im Ring enthaltendes C₃₋₇-
Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, oder für
unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach mit Halogen,
Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl oder Halo-C₁₋
6-alkoxy substituiertes Phenyl steht,
20 R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl,
C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋
3-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder
die Gruppe -CONH₂, -CONHC₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -
COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-
Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die
Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl,
30 -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹,

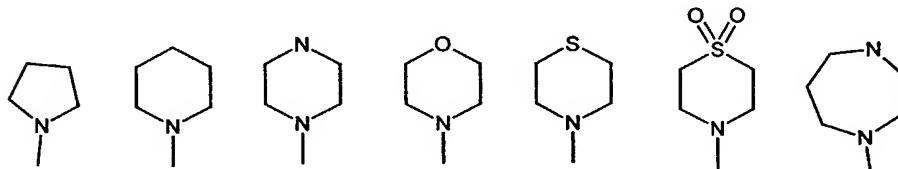
5

10

15

 R^{13} und R^{14}

-NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹⁰COR¹¹,
 -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹, -NR¹²CONH₂,
 -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹), -CONH₂, -CONR¹⁰R¹¹ oder
 -COOR¹² substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl,
 C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl, C₃₋₇-Cyclo-alkyl oder C₃₋₇-
 Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht,
 oder durch ein bis zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefel-
 Atome und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im
 Ring unterbrochenes und/ oder gegebenenfalls ein oder
 mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthaltendes C₃₋
 Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, oder für
 unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach mit Halogen,
 Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl oder Halo-C₁₋
 6-alkoxy substituiertes Phenyl steht,
 oder
 gemeinsam einen Ring



20

25

30

bilden, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-
 Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -
 NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -
 CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -
 COOC₁₋₆-Alkyl oder mit Phenyl substituiert sein kann, wobei
 gegebenenfalls das Phenyl ein- oder mehrfach mit Halogen,
 Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl, Halo-C₁₋₆-
 alkoxy oder C₃₋₁₀-Cycloalkyl substituiert sein kann, wobei das
 C₃₋₁₀-Cycloalkyl durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff
 und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder
 durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen
 sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere
 mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

und das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NH-C₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH, -COOC₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, und für Wasserstoff oder C_{1-C₆}-Alkyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

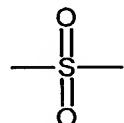
5

 R^{15}

10 Hervorragende Eigenschaften haben solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

A

für die Gruppe



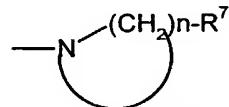
15 Z

für Wasserstoff oder C₁₋₁₀-Alkyl steht,

oder die Gruppe

 $-N-(CH_2)_n-R^7$

gegebenenfalls auch einen Ring der Struktur



20

bildet, wobei der Ring ungesättigt, teilgesättigt oder gesättigt sein kann, Z gleich 0 ist und das Stickstoff-Atom der Gruppe -NR¹⁰R¹¹ in der Bedeutung von R⁷ ebenfalls als weiteres Heteroatom im Ring steht, und der Ring gegebenenfalls mit Hydroxy- C₁₋₁₀-Alkyl substituiert sein kann,

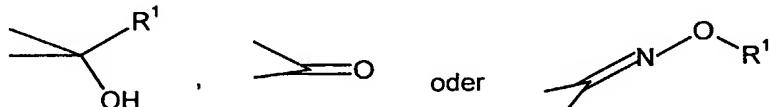
n

für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,

D

für die Gruppe

25

 R^1

für Wasserstoff oder für die Gruppe C₁₋₆-Alkyl-CO-NR¹⁰R¹¹, oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder

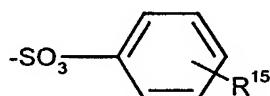
5

mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Amino, Halogen oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochenes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl steht,

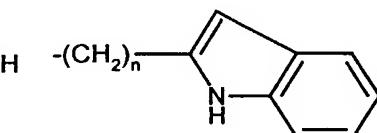
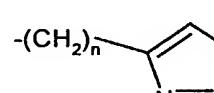
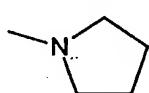
R², R³, R⁴, R⁵,
R⁶, R⁸ und R⁹

10 R⁷

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Hydroxy-C_{1-C₆}-alkyl oder für die Gruppe -COOR¹² steht, für Wasserstoff, Hydroxy, Pyridyl oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹ oder

15 R¹⁰ und R¹¹

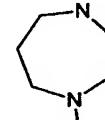
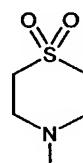
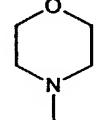
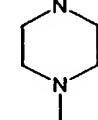
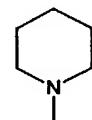
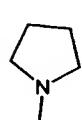
steht,
unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-C₆}-Alkoxy, C_{3-C₆}-Cycloalkyl, -(CH₂)_nCOO-C_{1-C₆}-Alkyl, -CH(CH₃)-Phenyl oder für gegebenenfalls mit Hydroxy substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl oder für die Gruppe -NR¹³R¹⁴,



20

R¹⁰ und R¹¹

stehen, oder
gemeinsam einen Ring

25 R¹²

bilden,
für C_{1-C₆}-Alkyl steht,

- R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen, und
R¹⁵ für Wasserstoff oder C_{1-C₆}-Alkyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

5

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen cyclin-abhängige Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Aloperie, 10 und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Aloperie und Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizellulare Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative 15 Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen basiert.

20

- Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: Die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor 25 der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich ist. In der S Phase repliziert die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen.

- 30 Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Ser/Thr-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zyklin (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus aktiv. Für die grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispiels-

weise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB. Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch keine bestimmte Funktion zugeordnet werden konnte. Eine von diesen, CDK5, zeichnet sich dadurch aus, daß sie eine atypische, von den Zyklen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.

Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Points", der die Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluß der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC) (Zhang H.S. et al. (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. Cell 101, 79-89). Durch die Phosphorylierung des Rb durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDK's ist mit dem Überschreiten des "Restriction Points" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluß ist die Aktivität der CDK2/CycE und CDK2/CycA Komplexe notwendig, z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet sobald die Zellen in die S-Phase eingetreten sind. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (Abb. 1).

Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden sobald die entsprechende

- 5 Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist.

Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und

- 10 Degradation der Zykline, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklinen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Thr- und Tyr-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert.

Während die Proteinmenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle relativ konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zykline mit dem Durchlaufen des 15 Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriktion Points" durch die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zykline selbst werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende

- 20 Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDK's, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15 inaktivieren. Diese inaktivierenden Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam 25 ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie (p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1,2,4,6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten. Mitglieder der p16 Familie sind 30 spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.

Oberhalb dieser komplexen direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das geordnete Ablaufen der einzelnen Phasen während des Zellzykluses zu verfolgen.

Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, daß die Zelle keine DNA-Synthese beginnt falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt

5 die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1 Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle aktiviert und kann entweder einen Stopp der Zellzyklusprogression oder Apoptose

10 auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfaßt die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder ionisierende Strahlung und schließlich die Phosphorylierung und den nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A

15 Phosphatase (Mailand N. et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage. Science 288, 1425-1429). Daraus resultiert eine Arretierung des Zellzykluses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M Kontrollpunktes durch Schädigung der DNA sind beide Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die

20 Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

Der Verlust der Regulation des Zellzyklusses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist in über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen, die

25 schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder chromosomal Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletionen von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder verminderten (CycD) Proteinabbau ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in

30 Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten Proteindegradation inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die

Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen (Überexpression).

- 5 Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, daß CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3)
- 10 10 Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zell-permeabler Peptide führte zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y.N.P. et al. (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2 antagonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 4325-4329).
- 15 15 Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen eine Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die Vermehrung der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit verschiedenen
- 20 20 neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht . Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Sielecki T.M. et al. (2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation. J. Med. Chem. 43, 1-18; Fry D.W. & Garrett M.D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs 2, 40-59; Rosiania G.R. & Chang Y.T. (2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors. Exp.
- 25 25 Opin. Ther. Patents 10, 215-230; Meijer L. et al. (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. Pharmacol. Ther. 82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A. (2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. J. Natl. Cancer Inst. 92, 376-387).

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

15

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

20

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

25

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

30

Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200

mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur

- 5 Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie 10 und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizellulare Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, 15 Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

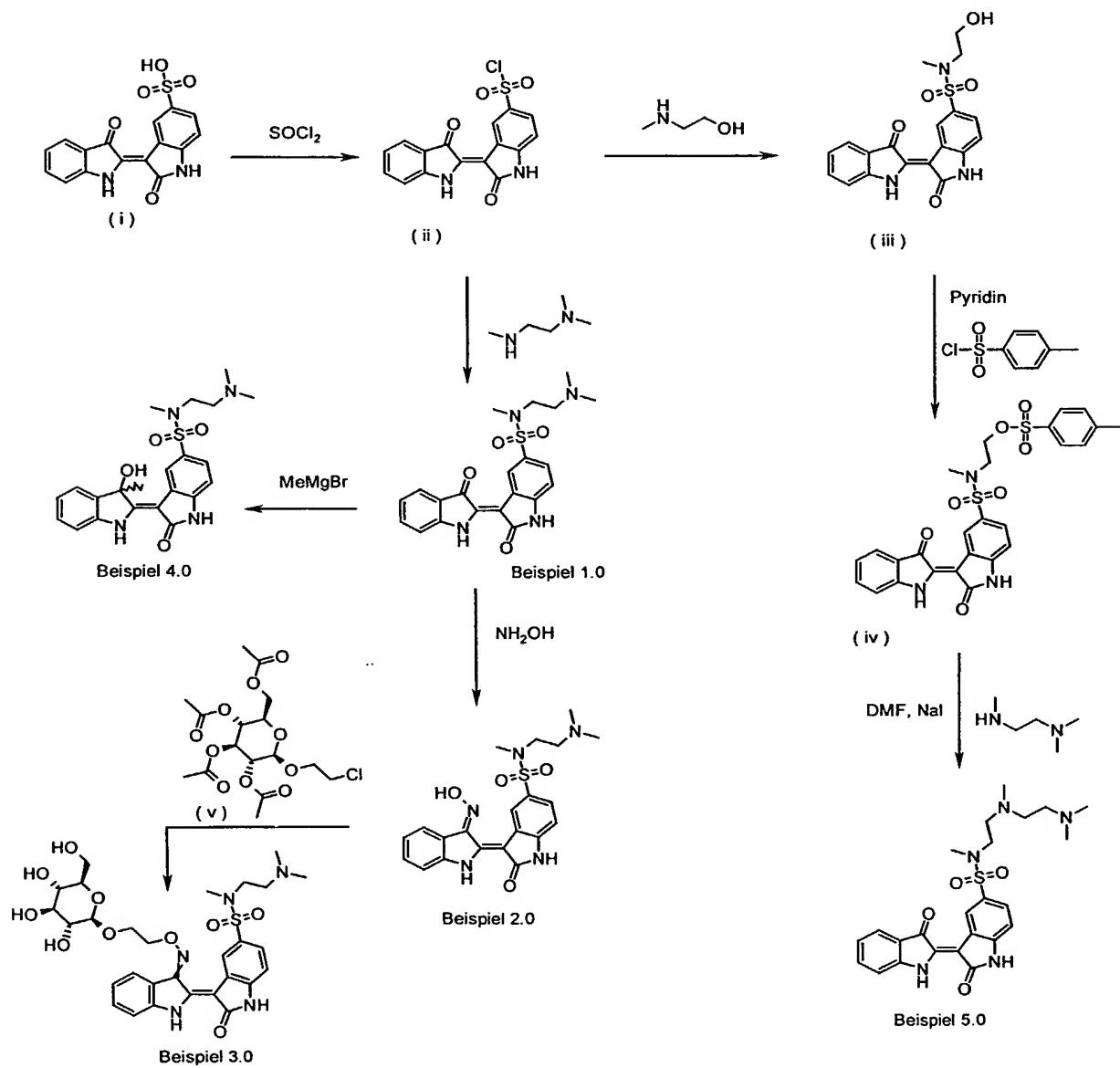
- 20 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der cyclin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

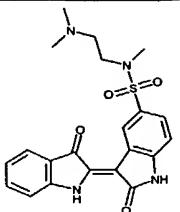
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt gemäß den folgenden Verfahrensvarianten:



Beispiel 1.0

5

Herstellung von Beispiel Nr. 1.0

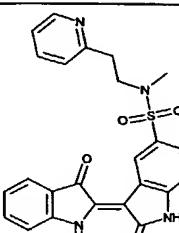
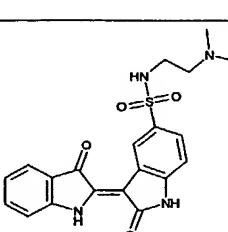
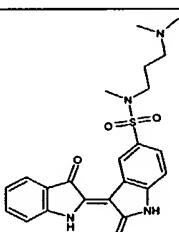
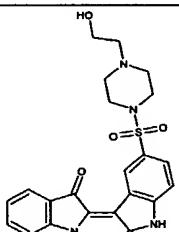
Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
1.0		DMSO-d ₆ : 2.77(3 H, s), 2.83(6 H, s), 3.3(4 H, sb), 7.08(1 H, tr, J=8 Hz), 7.13(1 H, d, J=8 Hz), 7.47(1 H, d, J= 8 Hz), 7.62(1 H, tr, J=8 Hz), 7.7-7.77(2 H, m), 9.23(1 H, d, J=1 Hz), 11.23(1 H, s), 11.47(1 H, s)	CI :427 (M ⁺ , 100 %), 387 (28 %)

599 mg (1.66 mMol) der Verbindung (ii) aus Schema 1, 30 mg DMAP und 0.42
10 ml N,N,N-Trimethylethylendiamin werden 8 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden die Kristalle absaugen mit Ethanol und Wasser nachwaschen, trocknen und bei 60 °C im Vakuum getrocknet. Es werden 601 mg der Verbindung 1.0 (85 % der Theorie) erhalten.

15

In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 1.0 werden werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
1.1		DMSO-d ₆ : 1.78-1.88(2 H, m), 2.7(6 H, s), 2.8-2.9(2 H, m), 3.0-3.1(2 H, m), 7.03-7.14(2 H, m), 7.45(1 H, d, J=8 Hz), 7.57-7.73(4 H, m), 9.28(1 H, d, J=1 Hz), 11.18(1 H, s), 11.4(1 H, s)	Cl : 427 (M ⁺ , 100 %), 387 (36 %)
1.2		DMSO-d ₆ : 4.08(2 H, d, J=7 Hz), 7.0-7.1(2 H, m), 7.25(2 H, d, J=8 Hz), 7.62(1 H, tr, J=8 Hz), 7.68(2 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.23(1 H, tr, J=8 Hz), 8.42(2 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 9.28(1 H, d, J=1 Hz), 11.2(1 H, s), 11.31(1 H, s)	EI: 432 (M ⁺ , 3 %), 262(40 %), 104 (100 %)
1.3		DMSO-d ₆ : 2.28-2.41(4 H, m), 2.87-2.96(2 H, m), 3.47-3.52(2 H, m), 7.02-7.09(2 H, m), 7.4-7.45(2 H, m), 7.61(1 H, tr, J=8 Hz), 7.65-7.72(2 H, m), 9.27(1 H, d, J=1 Hz), 11.18(1 H, s), 11.32(1 H, s)	ESI: 455 (M ⁺ , 63 %), 131 (86%)

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
1.4		DMSO-d ₆ : 2.75(3 H, s), 2.97(2 H, tr, J=8 Hz), 3.3-3.4(2 H, m), 7.03(2 H, m), 7.18-7.22(1 H, m), 7.3(1 H, d, J=9 Hz), 7.43(1 H, d, J=9 Hz), 7.55-7.73(4 H, m), 8.48(1 H, dd, J=6 Hz, 1 Hz), 9.2(1 H, d, J=1 Hz), 11.18(1 H, d), 11.32(1 H, s)	ESI : 461 (M ⁺ , 52 %), 137 (100 %)
1.5		DMSO-d ₆ : 2.12(6 H, s), 2.33(2 H, tr, J=8 Hz), 2.88(2 H, tr, J=8 Hz), 7.02-7.1(2 H, m), 7.4-7.48(2 H, m), 7.6-7.73(3 H, m), 9.28(1 H, d, J=1 Hz), 11.13-11.4(2 H, m)	ESI: 413 (M ⁺ , 100%), 123 (70 %)
1.6		DMSO-d ₆ 1.54(2 H, m), 2.1(6 H, s), 2.21(3 H, s), 3.0(2 H, tr, J=8 Hz), 7.0-7.1(2 H, m), 7.44(1 H, d, J=8 Hz), 7.53-7.72(3 H, m), 9.22(1 H, d, J=1 Hz),	FAB: 441 (M ⁺ , 24 %), 152 (66 %), 135 (100 %)
1.7		DMSO-d ₆ : 2.38(2 H, m), 2.9(2 H, m), 3.38-3.47(8 H, m), 7.03-7.13(2 H, m), 7.42(1 H, d, J=8 Hz), 7.58(2 H, dtr, J=8 Hz, 1 Hz), 7.7(1 H, d, J=8 Hz), 9.2(1 H, d, J=1 Hz), 11.1(1 H, s), 11.38(1 H, s)	ESI : 455 (M ⁺ , 26 %), 123 (100 %)

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
1.8		DMSO-d ₆ : 1.08(3 H, tr, J=7 Hz), 2.15(6 H, s), 2.41(2 H, tr, J=7 Hz), 3.15-3.23(4 H, m), 7.07-7.1(2 H, m), 7.46(1 H, d, J=8 Hz), 7.61(1 H, tr, J=8 Hz); 7.71(2 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 9.27(1 H, d, J=1 Hz), 11.18(1 H, s), 11.33(1 H, s)	FAB: 441(M ⁺ , 60 %), 155 (80 %), 119 (100 %)
1.9		DMSO-d ₆ : 1.35(9 H, s), 2.74(3H, s), 2.82(2H, m), 3.2(2H, tr, J=8 Hz), 7.03-7.09(2H, m), 7.45(1H, d, J=8 Hz), 7.58(1H, d, J=8 Hz), 7.68-7.7(2H, m), 9.27(1H, d, J=1Hz),	ESI: 399 (M ⁺ , 100%), 123 (50%)
1.10		DMSO-d ₆ : 1.75(3 H, s), 2.72-2.82(2 H, m), 3.03-3.12(2 H, m), 7.05-7.1(2 H, m), 7.45(1 H, d, J=8 Hz), 7.53-7.73(4 H, m), 7.88(1 H, tr, J=7 Hz), 9.25(1 H, d, J=1 Hz), 11.05-11.04(2 H, m)	ESI: 427 (M ⁺ , 9 %), 120 (100 %)
1.11		DMSO-d ₆ : 2.78 (6 H, d, J=15 Hz), 2.97 (3 H, s), 3.95 (2 H, s), 7.02-7.1 (2 H, m), 7.46(1 H, d, J=8 Hz), 7.6(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 7.67-7.72(2 H, m), 11.18(1 H, s), 11.33(1 H, s)	ESI : 441 (M ⁺ , 100 %), 117 (38 %)

Herstellung der für Synthese der erfundungsgemäßen Verbindungen verwendeten Zwischenprodukte

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
(ii)			Cl: 378 ([M + NH4] ⁺ , 72%), 360 (M ⁺ , 7%), 263 (100%)

5

2 g (5,48 mMol) der literaturbekannten Verbindung (i) aus Schema 1 werden vorsichtig unter Rühren mit 32 ml (440 mMol) Thionylchlorid versetzt. Anschließend wird 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlung wird vorsichtig unter Rühren auf Eis/Wasser gegeben. Es wird 20 Minuten nachgerührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1.49 g des Zwischenproduktes der Verbindung (ii) (75 % der Theorie).

15 In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Zwischenverbindungen hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
A		DMSO-d ₆ :	ESI : M ⁺ 439 (88%) 288 (26%) 115 (100%)

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
B		DMSO-d ₆ : 11,36 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,2 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,8 (d, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,33 (s, 9H)	
C		DMSO-d ₆ : 11,25 (s, br 2H), 9,2 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,1 (d, 1H) 3,06 (tr, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,42 (tr, 2H), 2,15 (s, 6H)	
D		DMSO-d ₆ :	ESI : M+ 453(100%) 230 (80%) 126 (63%)
E		DMSO-d ₆ :	ESI : M+ 453(100%) 241 (50%) 123 (99%)

Beispiel 2.0

Herstellung von

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
2.0		DMSO-d ₆ : 2.2(6 H, s), 2.48(2 H, m), 2.72(3 H, s), 3.08(2 H, tr, J=7 Hz), 7.08-7.11(2 H, m), 7.4-7.48(2 H, m), 7.53(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.95(1 H, d, J=1 Hz), 11.19(1 H, s), 11.87(1 H, s)	ESI: 442 (M ⁺ , 100 %)

5

100 mg der Verbindung aus Beispiel 1.0, 73 mg (0,234 mMol) Hydroxylammoniumchlorid und 293 mg pulverisiertes Kaliumhydroxid werden in 3 ml Ethanol 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird auf ca. 25 ml Wasser gegossen und 3mal mit 25 ml Methylenechlorid/Isopropanol 4:1 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 33 mg der Verbindung 2.0 (32 % der Theorie)

10

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
2.1		DMSO-d ₆ : 2.13(6 H, s), 2.37(2 H, tr, J=8 Hz), 2.68(3 H, s), 3.03(2 H, tr, J=8 Hz), 4.45(3 H, s), 7.05-7.1(2 H, m), 7.47-7.5(2 H, m), 7.58(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.13(1 H, d, J=8 Hz), 9.18(1 H, d, J=1 Hz), 11.25(1 H, s), 11.78(1 H, s)	ESI : 456 (M ⁺ , 100 %),

15

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
2.2		DMSO-d ₆ : 1.63(9 H, s), 2.1(6 H, s), 2.35(2 H, tr, J=8 Hz), 2.68(3 H, s), 3.0(2 H, tr, J=8 Hz), 7.06-7.12(2 H, m), 7.43-7.47(2 H, m), 7.53(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.18(1 H, d, J=8 Hz), 8.9(1 H, d, J=1 Hz), 11.3(1 H, s), 12.1(1 H, s)	ESI : 498 (M ⁺ , 100 %),
2.3		DMSO-d ₆ : 2.11(6 H, s), 2.37(2 H, tr, J=8 Hz), 2.67(3 H, s), 3.0(2 H, tr, J=8 Hz), 5.2(2 H, d, J=7 Hz), 5.35(1 H, dd, J=10 Hz, 1 Hz), 5.52(1 H, dd, J=16 Hz, 1 Hz), 6.22(1 H, m), 7.07(2 H, m), 7.46-7.51(2 H, m), 7.58(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.132(1 H, d, J=8 Hz), 9.14(1 H, d, J=1 Hz), 11.25(1 H, s), 11.80(1 H, s)	ESI : 482 (M ⁺ , 100 %)
2.4		DMSO-d ₆ : 2.1(6 H, s), 2.34(2 H, tr, J=8 Hz), 2.63(3 H, s), 2.88(3 H, s), 2.97(2 H, tr, J=8 Hz), 3.0(3 H, s), 5.43(2 H, s), 7.07-7.13(2 H, m), 7.45-7.5(2 H, m), 7.66(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.26((1 H, d, J=8 Hz), 9.08(1 H, d, J=1 Hz), 11.23(1 H, s), 11.73(1 H, s)	ESI : 527 (M ⁺ , 100 %)

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
2.5		DMSO-d ₆ : 1.55(2 H, m), 2.08(6 H, s), 2.18(2 H, tr, J=8 Hz), 2.66(3 H, s), 2.95(2 H, tr, J=8 Hz), 4.45(3 H, s), 7.05-7.13(2 H, m), 7.43-7.51(2 H, m), 7.55(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.13(1 H, d, J=8 Hz), 9.18(1 H, d, J=1 Hz), 11.23(1 H, s), 11.78(1 H, s)	ESI : 470 (M ⁺ , 100 %)
2.6		DMSO-d ₆ : 1.6-1.75(2 H, m), 2.24("2 H, m), 2.28(6 H, s), 2.67(3 H, s), 3.05(2 H, tr, J=8 Hz), 7.04-7.12(2 H, m), 7.4-7.5(2 H, m), 7.55(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.3(1 H, d, J=8 Hz), 8.95(1 H, d, J=1 Hz), 11.2(1 H, s), 11.9(1 H, s)	ESI : 456 (M ⁺ , 100 %), 325 (23 %), 119 (30 %)

Beispiel 3.0

5 Herstellung von Beispiel 3.0

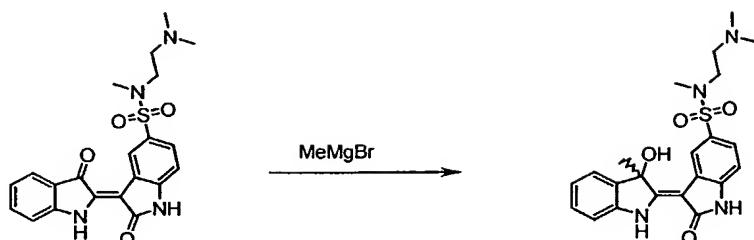
Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
3.0		DMSO-d ₆ : 2.28(6 H, s); 2.54(2 H; dd); 2.68(3 H; s); 3.05(2 H; dd); 3.27(3 H; m); 3.38(2 H; m); 3.68(1 H; dd); 3.78(1 H; dd); 4.11(1 H; m); 4.30(2 H; m); 4.38(1 H; d); 6.91-6.99(3 H, m), 7.28(1 H, dd), 7.43(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.13(1 H, d, J=8 Hz), 9.08(1 H, d, J=1 Hz)	ESI :648 (M+, 100 %),

Zun einer Lösung von 38 mg der Verbindung aus Beispiel 2.0 werden

- 10 Tetramethylguanidin (0,04 ml) in Ethanol (2 ml) und 70 mg der literaturbekannten Zwischenverbindung (v) aus Schema 1 gegeben und 6 Stunden unter Rückfluss gehalten. Anschließend wurde eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man 16 mg der Verbindung 3.0.

Beispiel 4.0**Herstellung von Beispiel 4.0**

5



10

150 mg (0,352 mMol) der Ausgangsverbindung werden in Pyridin/THF 2:1 gelöst.

Bei +4°C werden 1 ml (3 mMol) Methylmagnesiumbromid (3 Molare Lösung in Ether) portionsweise hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 30 min. bei Raumtemperatur nachröhren. Zur Aufarbeitung quencht man unter Eisbadkühlung mit ges. Ammoniumchloridlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert 3x mit Essigester.

15 Die vereinten org. Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeent.

Nach Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/MeOH 9:1, erhält man
20 93 mg (60 % der Theorie) der Endverbindung.

DMSO- d_6 : 1.72(3 H, s), 2.15(6 H, s), 2.37(2 H, tr, $J=8$ Hz), 2.98(2 H, tr, $J=8$ Hz),
6.65(1 H, s), 7.0-7.08(2 H, m), 7.26(1 H, trd, $J=8$ Hz, 1 Hz), 7.33(1 H, dd, $J=8$ Hz, 1 Hz),
7.41-77.49(2 H, m), 8.6(1 H, d, $J=1$ Hz), 10.98(1 H, s), 11.35(1 H, s)

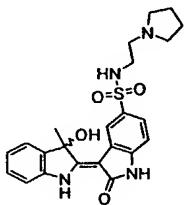
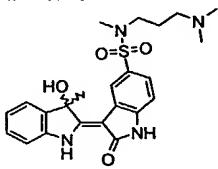
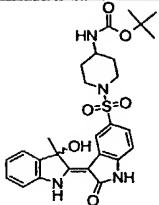
25

ESI . 443 (M^+ , 8 %), 143 (100 %)

In analoger Verfahrensweise wurden auch die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

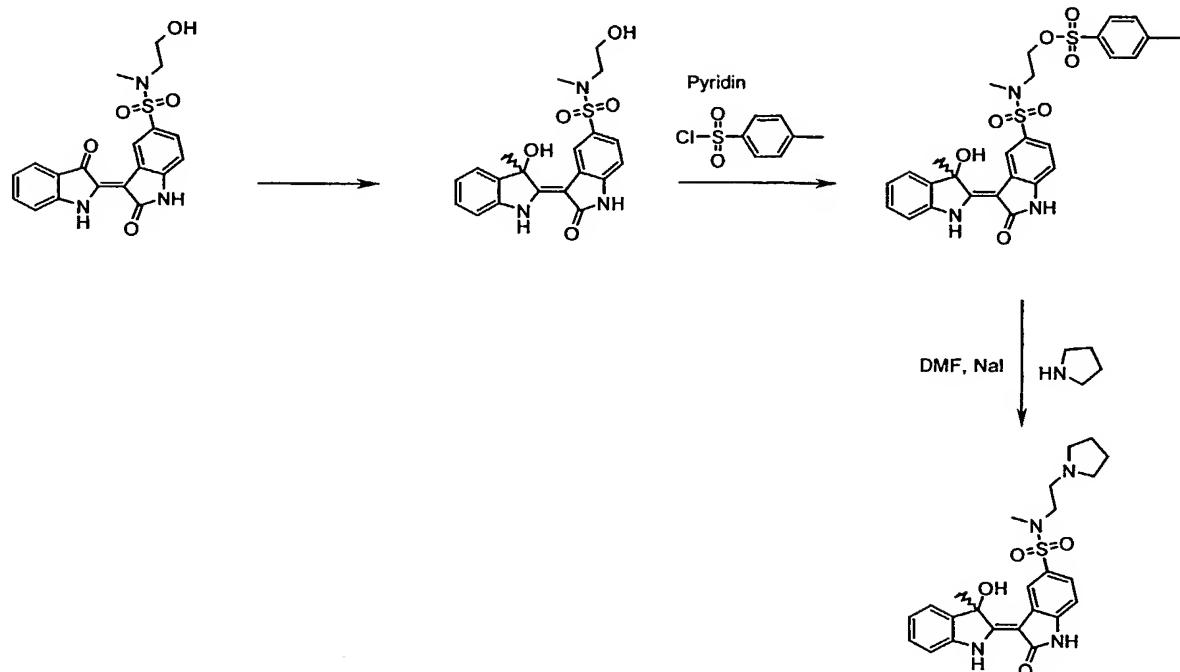
5

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
4.1		DMSO-d ₆ : 1.45-1.55(2 H, m), 1.72(3 H, s), 2.1(6 H, s), 2.2(2 H, tr, J=7 Hz), 2.7-2.82(2 H, m), 6.58(1 H, s), 6.96-7.08(2 H, m), 7.25(1 H, tr, J=8 Hz), 7.32(1 H, d, J=8 Hz), 7.41-7.47(2 H, m), 8.65(1 H, d, J=1 Hz), 10.93(1 H, s), 11.37(1 H, s)	ESI : 443 (M ⁺ , 8 %), 143 (100 %)
4.2		DMSO-d ₆ : 2.13(6 H, s), 2.37(2 H, tr, J=8 Hz), 2.8-3.1(4 H, m), 3.3(2 H, m), 4.78-4.93(2 H, m), 5.32- 5.48(1 H, m), 7.06-7.3(3 H, m), 7.3(1 H, tr, J=8 Hz), 7.45(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 7.53(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 8.87(1 H, d, J=1 Hz)	ESI : 469 (M ⁺ , 100 %),
4.3		DMSO-d ₆ : 1.72(3 H, s), 2.15(6 H, s), 2.37(2 H, tr, J=8 Hz), 2.98(2 H, tr, J=8 Hz), 6.65(1 H, s), 7.0- 7.08(2 H, m), 7.26(1 H, trd, J=8 Hz, 1 Hz), 7.33(1 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 7.41-7.49(2 H, m), 8.6(1 H, d, J=1 Hz), 10.98(1 H, s), 11.35(1 H, s)	ESI : 443 (M ⁺ , 8 %), 143 (100 %)

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	ESI/ MS
4.4		DMSO-d ₆ :	ESI : M^+ 455 100% 310 3%
4.5		DMSO-d ₆ :	ESI : M^+ 457 100% 241 2%
4.6		DMSO-d ₆ :	ESI : M^+ 541 100% 485 8% 162 29%

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
4.7		DMSO-d ₆ : 11,38 (s,1H), 11,0 (s,1H), 8,6 (d,1H), 7,61 (d,1H), 7,43 (dd,2H), 7,3 (d,1H), 7,0 (d,1H), 6,26 (s,1H), 3,0 (tr,2H), 2,68 (s,3H), 2,39 (tr,2H), 2,14 (s,6H) 1,75 (s,3H)	
4.8		DMSO-d ₆ :	EI : M+ 468 5% 127 100% 84 49%
4.9		DMSO-d ₆ :	EI : M+ 468 3% 261 15% 117 100%

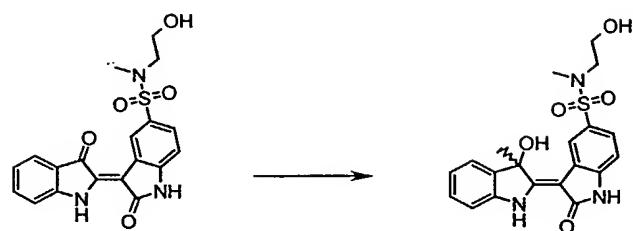
In analoger Verfahrensweise wurden gemäß folgendem Verfahrensschema auch weitere Verbindungen hergestellt:



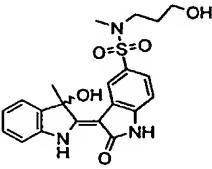
5

Herstellung von Beispiel 4.10

10



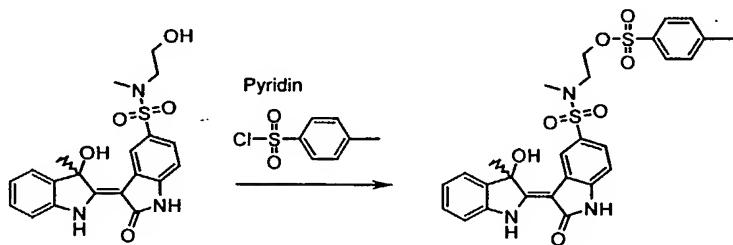
Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
4.10		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 416 (18%) 398 (78%) 173(100%)

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
4.11		DMSO-d ₆ : 11,35 (s,1H), 10,97 (s,1H), 8,61 (s,1H), 7,46 (d,1H), 7,42 (d,1H), 7,33 (d,1H), 7,25 (tr,1H), 7,03 (m,2H), 6,63 (s,1H), 4,48 (tr,1H), 3,42 (q,2H), 2,95 (m,2H), 2,65 (s,3H), 1,72 (s,3H), 1,63 (m,2H)	ES+ :

5

Die Herstellung der Zwischenprodukte erfolgt nach der unter Zwischenprodukt iv) beschriebenen Verfahrensweise gemäß folgendem Verfahrensschema:

10



15

20

In analoger Verfahrensweise wurden auch folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
4.12		DMSO-d ₆ :	ES+ : M^+ 570 (58%) 552 (99%) 477 (48%)
4.13		DMSO-d ₆	ES+ : M^+ 584 (33%) 448 (27%) 115(100%)

Beispiel 5.0**Herstellung von Beispiel 5.0**

5

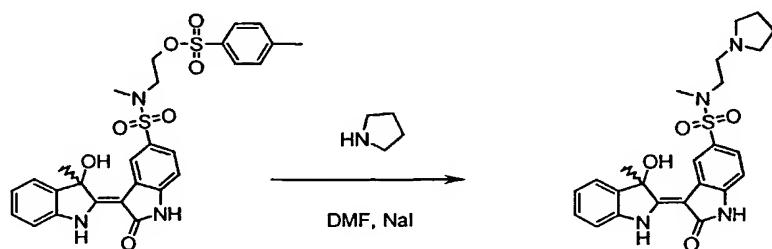
55 mg [0.1 mmol] des Zwischenproduktes (iv) und 51 mg [0.5 mmol] *N,N,N'*-Trimethylethylendiamin werden nach Zusatz einer Spatelspitze Natriumiodid in 2 ml DMF bei 60 ° C für 12 h gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf 50 ml Wasser geschüttet und das Produkt abgesaugt. Es wird 2 mal mit 15 ml Wasser gewaschen und anschließend bei 50 ° C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 28 mg der Verbindung 5.0 (58 % der Theorie).

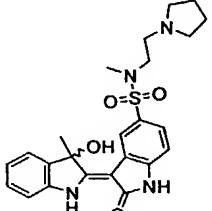
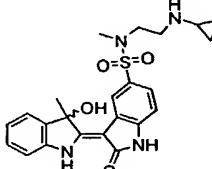
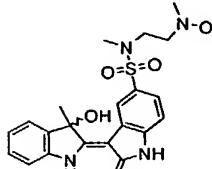
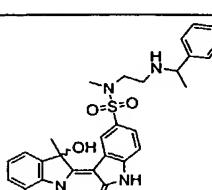
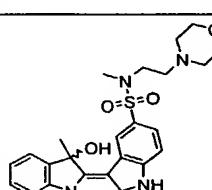
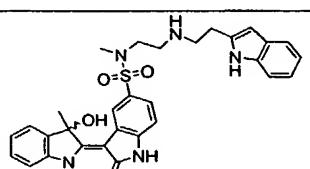
10

Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
	DMSO-d ₆ : 2.08(6 H; s); 2.16(3 H, s), 2.24(2 H, dd, J=7 Hz; 8 Hz), 2.38(2 H, dd, J=7 Hz; 8 Hz), 2.55(2 H, tr, J=7 Hz); 2.75(3 H, s), 3.08(2 H, tr, J=7 Hz), 7.05-7.12(2 H, m), 7.44(1 H, d, J=8 Hz), 7.62(1 H, tr, J=8 Hz); 7.72(2 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 9.23(1 H, d, J=1 Hz), 11.18(1 H, s), 11.34(1 H, s)	ESI : 484 (M+, 100 %)

15

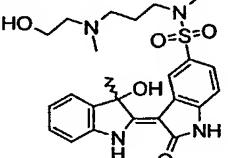
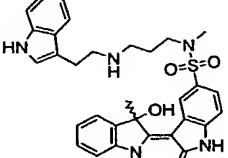
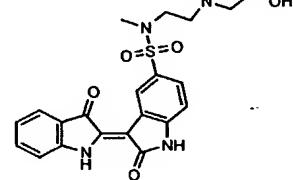
In analoger Verfahrensweise und gemäß folgendem Verfahrensschema wurden auch die weiteren in der Tabelle aufgeführten Verbindungen hergestellt:



Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
5.1		DMSO-d ₆	ES+ : M+ 469 100% 126 38%
5.2		DMSO-d ₆	ES+ : M+ 455 100% 415 12%
5.3		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 445 100% 115 20%
5.4		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 519 100% 126 12%
5.5		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 485 100% 126 43%
5.6		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 558 100% 443 12% 304 16%

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
5.7		DMSO-d ₆	ES+ : M+ 459 100% 434 68% 147 69%
5.8		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 484 100% 443, 421 <10%
5.9		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 501 100%
5.10		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 471 100% 457, 443 <10%
5.11		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 473 100% 205 37% 187 63%

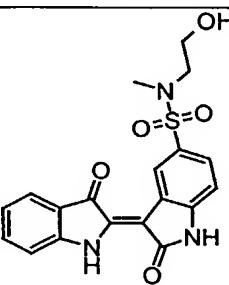
Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
5.12		DMSO-d ₆	ES+ : M+ 509 29% 267 22%
5.13		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 483 100% 183 13%
5.14		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 473 100% 130 24% 115 37%
5.15		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 515 100%
5.16		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 485 100%

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
5.17		DMSO-d ₆	ES+ : M+ 487 100% 455 13%
5.18		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 533 100% 487 13% 163 33%
5.19		DMSO-d ₆ :	ES+ : M+ 572 100% 457 12%
5.20		DMSO-d ₆ : 2.21(3 H, s), 2.43(2 H, tr, J=7 Hz), 2.55(2 H, tr, J=7 Hz), 2.75(3 H, s), 3.08(2 H, tr, J=7 Hz), 3.45(2 H, dd, J=10 Hz; 6 Hz), 4.35(1 H, tr); 7.05-7.13(2 H, m), 7.42(1 H, d, J=8 Hz), 7.61(1 H, tr, J=8 Hz); 7.71(2 H, dd, J=8 Hz, 1 Hz), 9.23(1 H, d, J=1 Hz), 11.19(1 H, s), 11.36(1 H, s)	FAB : 457 (M+, 100 %), 123 (75 %); 280 (80 %)

Herstellung weiterer Zwischenprodukte

Herstellung von Zwischenprodukt (iii)

5

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
(iii)		DMSO -d ₆ : 2.76 (3 H, s), 3.02 (2 H; tr); 3.55 (2 H, dd); 4.81 (1 H; tr); 7.05 (2 H, m); 7.45 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.58 – 7.75 (3 H, m); 9.21 (1 H, d , J = 1 Hz), 11.20 (1 H, s), 11.34 (1 H, s).	ESI : 400 (M ⁺ , 100 %), 799 (2M ⁺ , 70%)

- 600 mg [1,662 mmol] des (Indirubin-5-yl)-sulfonsäurechlorids (ii) (s. Schema 1)
 10 werden mit 225 mg [3 mmol] N-Methanolamin und einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin (DMAP) bei 60 ° C unter Schutzgas und Rückfluß über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und das Produkt abgesaugt. Es wird zweimal mit ca. 10 ml Ethanol und einmal mit 2-3 ml Wasser gewaschen und anschließend bei 50 ° C im Vakuum getrocknet. Ausbeute : 550 mg an
 15 Zwischenprodukt (iii) (83 % der Theorie).

Herstellung des Zwischenproduktes (iv)

5

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
(iv)		DMSO -d ₆ : 2.40(3 H; s); 2.65(3 H; s); 3.23 (2 H, tr), 4.14 (2 H; tr); 7.08 (2 H, m); 7.42 (3 H, m), 7.61(2 H; m); 7.70 (1 H, d, J = 8 Hz); 7.77 (2 H; d; J = 8 Hz); 9.18 (1 H, d , J = 1 Hz), 11.20 (1 H, s), 11.39 (1 H, s).	FAB: 554 (M ⁺ , 65 %), 119 (100%)

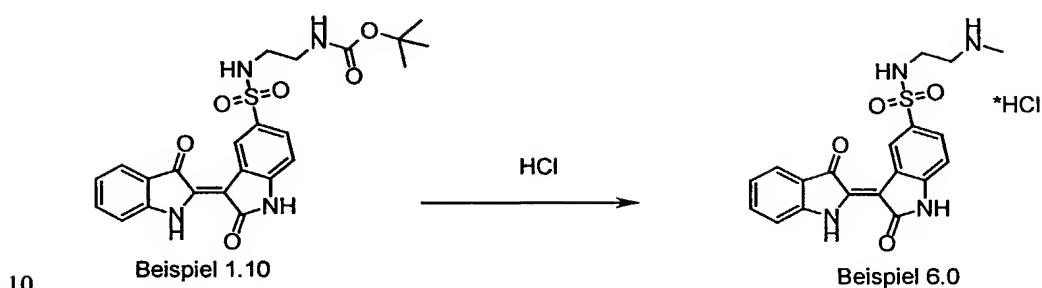
200 mg [0.5 mmol] des Zwischenproduktes (iii) und 142 mg [0.75 mmol] Tosylsulfonsäurechlorid werden in 3 ml Pyridin gelöst und unter Schutzgas 24 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird auf wenig Eis geschüttet und 15 Minuten gerührt. Anschließend wird abgesaugt, dreimal mit 25 ml Wasser gewaschen und bei 50 ° C im Vakuum getrocknet. Ausbeute : 245,5 mg der Verbindung (iv) (89% der Theorie).

Beispiel 6.0

5

Herstellung von Verbindung 6.0

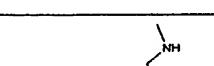
Schema 2



10

131 mg der Verbindung 1.10 werden in 4 M HCl in Dioxan (2 ml), Methanol (2 ml) und Dichlormethan (2 ml) gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die dabei ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

15 Ausbeute: 82 mg der Verbindung 6.0.

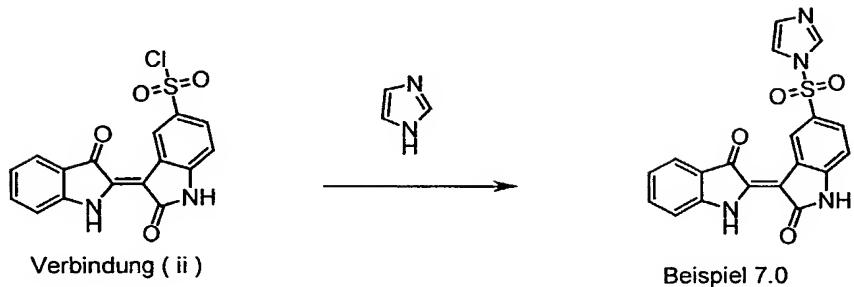
Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
6.0	 <p>Chemical structure of compound 6.0: 2-(2-oxo-2H-chromene-3-carbonyl)-N-(2-methylpropyl)indolin-2-amine. It features a chromene core with two carbonyl groups at positions 2 and 3. A nitrogen atom at position 2 is bonded to a methyl group and an amide side chain (-CH₂CH(NH₂)CH₃). The nitrogen at position 7 is bonded to a chlorine atom.</p>	DMSO-d ₆ : 2.53(3 H, s), 2.95-3.0(4 H, m), 7.03(2 H, m), 7.43(1 H, d, J=8 Hz), 7.62(1 H, tr, J=8 Hz), 7.68-7.76(2 H, m), 7.83(1 H, tr, J=8 Hz), 9.3(1 H, d, J=1Hz), 11.2(1 H, s), 11.4(1 H, s)	ESI : 399 (M ⁺ , 100 %)

20

Beispiel 7.0

Herstellung von Verbindung 7.0

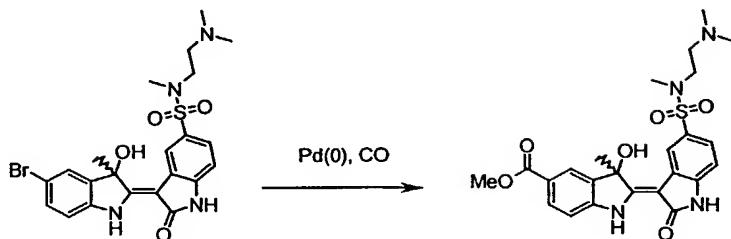
5 Schema 3



Zu einer Lösung von Imidazol (82 mg, 1.2 eq) in DMF (3 ml) wird eine NaH-Suspension (55%ig, 44 mg, 1 eq) bei Raumtemperatur addiert. Nach 15 Minuten werden 200 mg (0.55 eq) des Zwischenproduktes (ii) und DMAP (20 mg) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden bei 80°C gerührt. Danach wird abgekühlt, auf Wasser gegossen (100 ml) und abgesaugt. Der blau-violette Feststoff wird mit Wasser gewaschen und ergibt nach dem Trocknen im Vakuum 140 mg der Verbindung 7.0 (64% der Theorie).

15

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
7.0		DMSO-d ₆ : 7.05-7.15(3 H, m), 7.45 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.6(1 H, d, J=8 Hz), 7.69(1 H, d, J=1 Hz,), 7.72(1 H, d, J=7 Hz), 7.98(1 H, dd, J=8 Hz,1 Hz)8.32(1 H, s), 9.42(1 H, d, J=1 Hz), 11.25(1 H, s), 11.53(1 H, s)	ESI :393 (M+ 100 %)

Beispiel 8.0**Herstellung der Carbonsäuremethylester**

In einem Autoklaven werden vorgelegt : 306 mg (0,587 mMol) der Bromverbindung, 300 mg Bistriphenylphosphinpalladiumdichlorid, 0,34 ml Triethylamin, 10 ml Acetonitril und 2,1 ml Methanol.

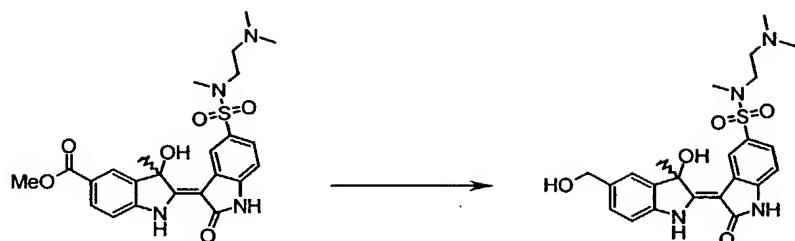
Unter ~5 bar Kohlenmonoxidatmosphäre lässt man 7 Stunden bei +100°C reagieren.

Das Reationsgemisch wird eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert. (Dichlormethan/Methanol 9:1) Ausbeute : 222 mg (75 % der Theorie) des Carbonsäuremethylesters.

	DMSO-d ₆ : 11,53 (s, 1H) ,11,1 (s, 1H) ,8,63 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,9 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,7 (s, 3H), 2,4 (m, 6H), 1,75 (s, 3H)
--	--

Beispiel 9.0**Herstellung der Alkohole**

5

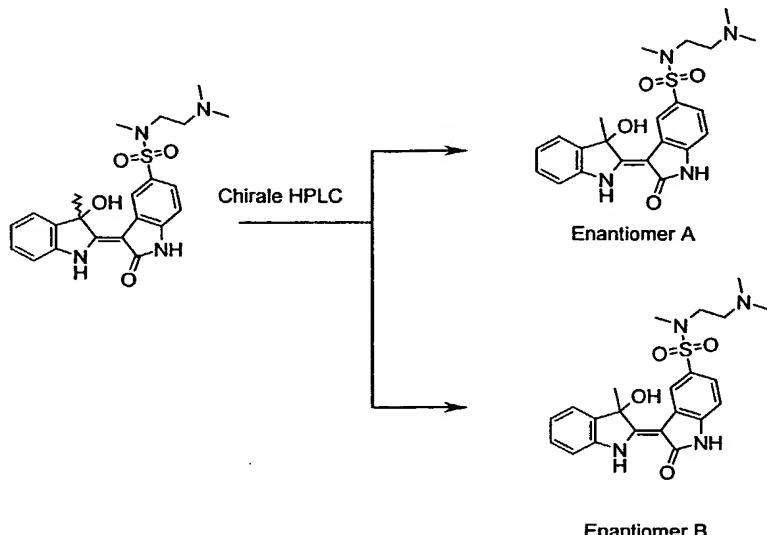


210 mg (0,419 mMol) des Esters aus Beispiel 8.0 werden in 10 ml Tetrahydrofuran
 10 gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit 1,9 ml DIBAH 20T versetzt, 2,5 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, dann auf Eiswasser gegossen und 3x mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 4:1) ergibt 36 mg
 15 (18 % der Theorie) des Alkohols.

	DMSO-d ₆ :	ESI : M+ 473 100% 456 15% 277 7%
--	-----------------------	---

Beispiel 10.0**Trennung der Enantiomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen**

5

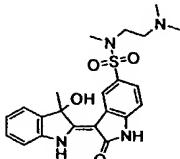
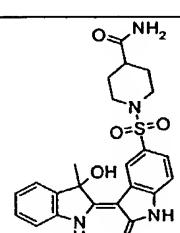
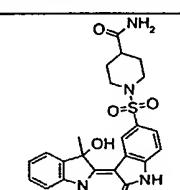
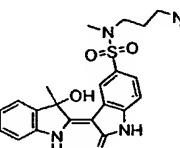
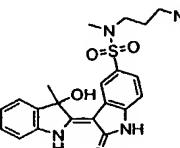


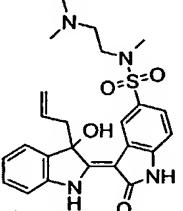
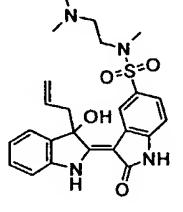
- Die bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen entstehenden
10 Racemate werden mittels chiraler HPLC getrennt.
- Bedingungen:**
- Säule: Chiralpak AD(10µm) 250x4,6mm
- Eluent: Hexan/Ethanol 1:1+0,1% Triethylamin
- Fluß: 1,0 ml/min
- 15 Detektion: PDA 254nm

Mittels der chiralen HPLC wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten
Verbindungen identifiziert bzw. hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
10.0	 ENANTIOMER (-)-FORM, ISOMERIE: Z	DMSO-d ₆ :	ESI : M+ 443 8% 143 100%

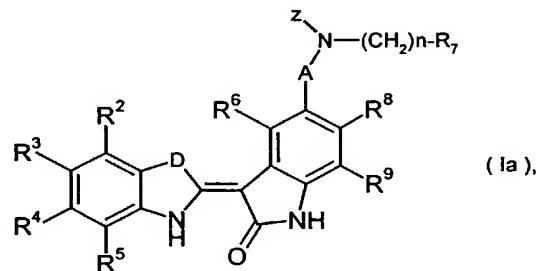
20

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
10.1	 <p>ENANTIOMER (+)-FORM, ISOMERIE: Z</p>	DMSO-d ₆	ESI : M ⁺ 443 8% 143 100%
10.2	 <p>ISOMERIE: Z; ENANTIOMER (-)</p>	DMSO-d ₆ :	EI : M ⁺ 468 3% 261 15% 117 100%
10.3	 <p>ISOMERIE: Z; ENANTIOMER (+)</p>	DMSO-d ₆ :	EI : M ⁺ 468 3% 261 15% 117 100%
10.4	 <p>ENANTIOMER A, ISOMERIE: Z</p>	DMSO-d ₆	ESI : M ⁺ 457 100% 241 2%
10.5	 <p>ENANTIOMER B, ISOMERIE: Z</p>	DMSO-d ₆ :	ESI : M ⁺ 457 100% 241 2%

Beispiel Nr.	Verbindung	NMR-Daten	MS-Daten
10.6	 <p>ENANTIOMER A, ISOMERIE: Z</p>	DMSO-d ₆ :	ESI : M ⁺ 469 100% 427 20% 362 3%
10.7	 <p>ENANTIOMER B, ISOMERIE: Z</p>	DMSO-d ₆ :	ESI : M ⁺ 469 100% 428 20% 362 3%

Die erfindungsgemäßen Zwischenprodukte, die bevorzugt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte der allgemeinen Formel I verwendet werden können sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 5 Ganz besonders bevorzugt sind solche Indirubin-Zwischenprodukte der
allgemeinen Formel Ia



- 10 in der
R², R³, R⁴, R⁵,
R⁶, R⁸, R⁹, A, D, Z und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen
Bedeutungen haben
und
15 R⁷ für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹ steht,
und
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für C₁-C₁₀-Alkyl oder für die
Gruppe -COO-C₁-C₁₀-Alkyl steht, bedeuten.
..
- 20 Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind
diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen
Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen
Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer
Arbeitstechniken durchzuführen.
- 25 Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise
Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-
Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Beschreibung der Abbildung

5

Fig. 1 zeigt das vereinfachte Schema der Zellzyklusregulation in Vertebraten.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen und die Steigerung der Löslichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen,
5 ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

Beispiel 1

10 CDK2/CycE Kinase Assay

Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von Dr. Dieter Marmé, Klinik für Tumorbiologie Freiburg, erhalten. Histon IIIS, das als Kinase-Substrat verwendet
15 wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.

CDK2/CycE (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Meßpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von
20 EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.

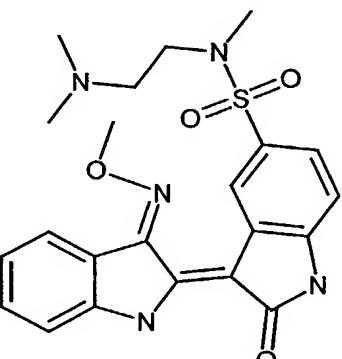
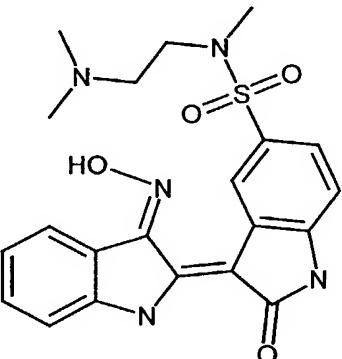
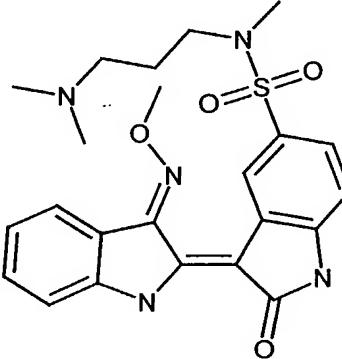
Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen
25 der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac)
30 bestimmt.

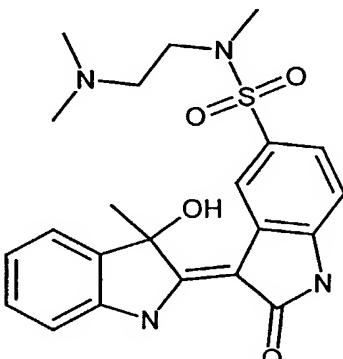
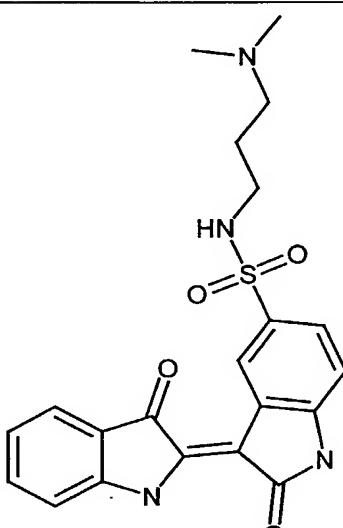
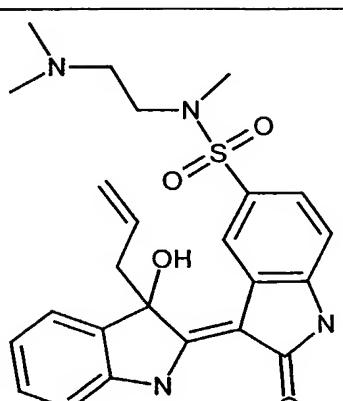
Beispiel 2**Proliferationsassay**

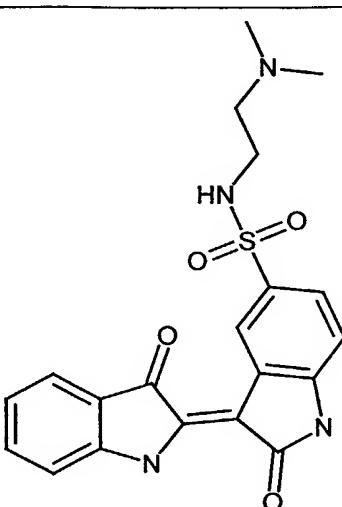
5 Kultivierte humane MCF7 Tumorzellen wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt in einer 96-well Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die Testsubstanzen in
10 verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 µl/Meßpunkt einer 11%igen
15 Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser wurden die
20 Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die Extinktionswerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0
25 µM) Zellen (=100%) berechnet.

Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Beispiel Nr.	Struktur	CDK2/ CycE IC50 [nM]	Inhibition der MCF7- Proliferation IC50 [μ M]	Wasser- löslichkeit [mg/l]
Verbindung aus der Beschreibung bzw. dem Haupt- anspruch der WO 99/62503		200	4	< 0.13
Beispiel 1 aus der DE 10053474.0- 44		300	0,3	0.2
Verbindung aus der Beschreibung bzw. dem Hauptanspruch der WO 00/61555		20	>10	2
Verbindung aus der Beschreibung bzw. dem Hauptanspruch der WO 00/61555		40	0,4	<0,8
1.0		10	30	0,012

Beispiel Nr.	Struktur	CDK2/ CycE IC50 [nM]	Inhibition der MCF7- Proliferation IC50 [μ M]	Wasser- löslichkeit [mg/l]
2.1		20	100	4
2.0		30	50	18
2.5		40	200	4,7

Beispiel Nr.	Struktur	CDK2/ CycE IC50 [nM]	Inhibition der MCF7- Proliferation IC50 [μ M]	Wasser- löslichkeit [mg/l]
4.3		70	-	> 4
1.1		90	600	12
4.2		100	< 100	> 4

Beispiel Nr.	Struktur	CDK2/ CycE IC50 [nM]	Inhibition der MCF7- Proliferation IC50 [μM]	Wasser- löslichkeit [mg/l]
1.5		100	450	1,2

5

10

15

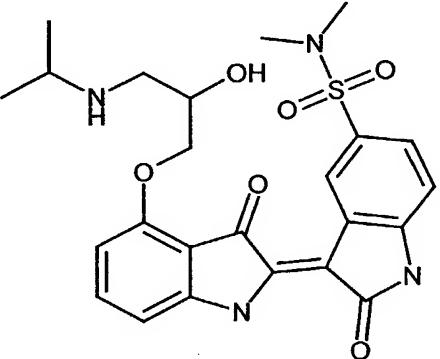
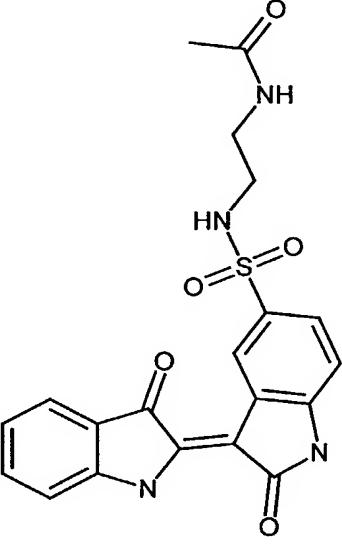
20

25

30

35

Vergleich der Wirksamkeit nicht-basischer Indirubinderivate mit den erfindungsgemäßen basischen Indirubinderivaten.

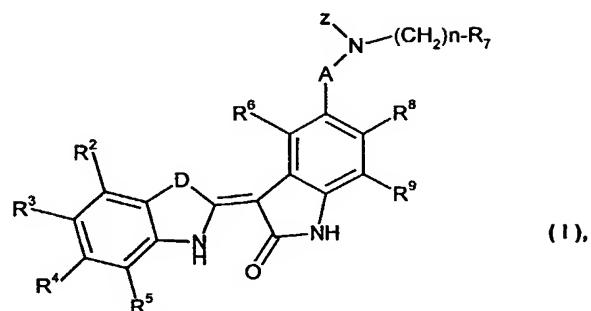
a		400	-	-
B		500	-	-

Beispiel Nr.	Struktur	CDK2/ CycE IC50 [nM]	Inhibition der MCF7- Proliferation IC50 [μ M]	Wasser- löslichkeit [mg/l]
C		700	-	-

Der Vergleich zeigt, daß die nicht-basischen Indirubinderivate schlechter wirksam
5 sind, als die erfindungsgemäßen Indirubinderivate.

Patentansprüche**1. Verbindungen der allgemeinen Formel I**

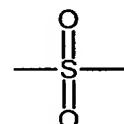
5



in der

A

für die Gruppe



10

Z

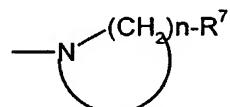
für Wasserstoff oder C₁₋₁₀-Alkyl steht,

oder die Gruppe

15

-N-(CH₂)_n-R⁷

gegebenenfalls auch einen Ring der Struktur



bildet, wobei der Ring ungesättigt, teilgesättigt oder gesättigt sein kann, Z gleich 0 ist und das Stickstoff-Atom der Gruppe -NR¹⁰R¹¹ in der Bedeutung von R⁷ ebenfalls als weiteres Heteroatom im Ring steht, und der Ring gegebenenfalls mit Hydroxy- C₁₋₁₀-Alkyl substituiert sein kann,

20

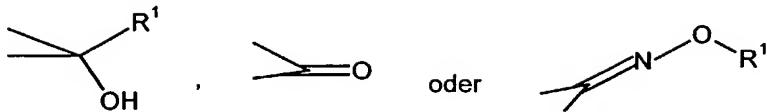
n

für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,

D

für die Gruppe

67

 R^1

für Wasserstoff oder für die Gruppe C₁₋₆-Alkyl-CO-NR¹⁰R¹¹, oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Amino, Halogen oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochenes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy, oder die Gruppe -CF₃, -OCF₃, -SC₁₋₆-Alkyl oder -SCF₃ substituiertes Phenyl steht,

$R^2, R^3, R^4, R^5,$
 R^6, R^8 und R^9

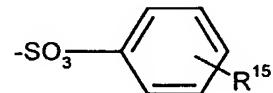
unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂, -NR¹⁰R¹¹, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹, -NR¹²CONH₂, -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹), -CONH₂, -CONR¹⁰R¹¹ oder -COOR¹² stehen, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹, -NR¹²CONH₂, -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹),

oder -COOR¹² stehen, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹, -NR¹²CONH₂, -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹),

-NR¹²CONH₂, -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹),

-CONH₂, -CONR¹⁰R¹¹ oder -COOR¹² substituiertes C₁-10-Alkyl, C₂-10-Alkenyl, C₂-10-Alkinyl, C₁-6-Alkoxy, C₁-6-Thioalkyl, C₃-7-Cyclo-alkyl oder C₃-7-Cycloalkyl-C₁-3-Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht, und C₁-10-Alkyl, C₂-10-Alkenyl, C₂-10-Alkinyl, C₃-7-Cycloalkyl oder C₃-7-Cycloalkyl-C₁-3-Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch eine =C=O oder =NR¹⁰ Gruppe unterbrochen sein kann,

R⁷ für Wasserstoff, Hydroxy, Pyridyl oder für die Gruppe
-NR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹ oder

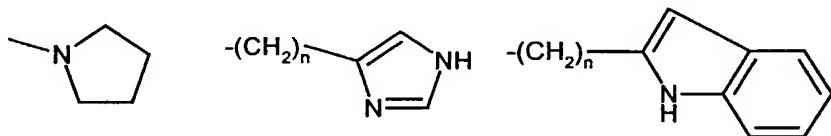


steht,

R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, Hydroxy, C₁-10-Alkyl, C₂-10-Alkenyl, C₂-10-Alkinyl, C₃-7-Cycloalkyl, C₃-7-Cycloalkyl-C₁-3-Alkyl, C₁-6-Alkoxy, C₁-6-Alkylthio, C₁-6-Alkoxy-C₁-6-alkyl oder die Gruppe -(CH₂)_nCOO-C₁-C₆-Alkyl, -CH(CH₃)-Phenyl, -NR¹³R¹⁴, -SOR¹², -SO₂R¹², -CONH₂, -CONHC₁-6-Alkyl, -CON(C₁-6-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁-6-Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-6-Alkoxy, C₁-6-Alkylthio, Halo-C₁-6-alkoxy oder die Gruppe -NR¹³R¹⁴, -SO₃H, -PO₃H₂, -NHC₁-6-Alkyl, -N-di-C₁-6-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹³SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹³R¹⁴, NR¹²SO₂NR¹³R¹⁴, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³COOR¹⁴, -NR¹³CONHR¹⁴, -NR¹²CONH₂, -PO(OR¹³)(OR¹⁴), -POR¹³(OR¹⁴), -CONH₂, -CONR¹³R¹⁴ oder -COOR¹² substituiertes C₁-10-Alkyl, C₂-10-Alkenyl, C₂-10-Alkinyl, C₁-6-Alkoxy, C₁-6-Thioalkyl, C₃-7-Cyclo-alkyl oder C₃-7-Cycloalkyl-C₁-3-Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl

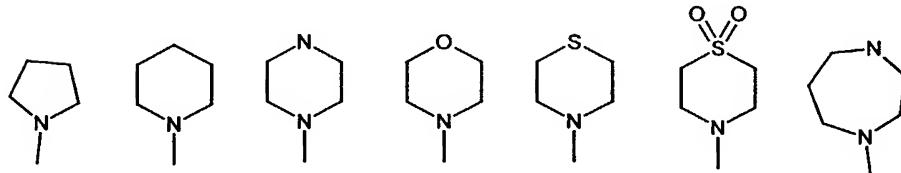
steht, oder durch ein bis zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefel-Atome und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochenes und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche

5 Doppelbindungen im Ring enthaltendes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, oder für unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl oder Halo-C₁₋₆-alkoxy substituiertes Phenyl stehen, oder für die Gruppe



10 stehen, oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen Ring



15 bilden, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl oder mit Phenyl substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls das Phenyl ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl, Halo-C₁₋₆-alkoxy oder C₃₋₁₀-Cycloalkyl substituiert sein kann, wobei das C₃₋₁₀-Cycloalkyl durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche

20

das Phenyl ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl, Halo-C₁₋₆-alkoxy oder C₃₋₁₀-Cycloalkyl substituiert sein kann, wobei das C₃₋₁₀-Cycloalkyl durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche

25

gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche

Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, und das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH, -COOC₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,

5 R¹²

für Wasserstoff, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NR¹³R¹⁴, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

10

verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂ -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht, oder durch ein bis zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefel-Atome und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochenes und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche

15

Doppelbindungen im Ring enthaltendes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, oder für unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl oder Halo-C₁₋₆-alkoxy substituiertes Phenyl steht,

20

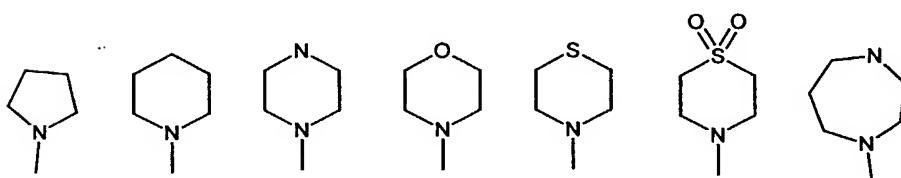
unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -CONH₂, -CONHC₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

25

R¹³ und R¹⁴

30

verschiedene mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die Gruppe
 -SO₃H, -PO₃H₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl,
 -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹,
 -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹⁰COR¹¹,
 -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹, -NR¹²CONH₂,
 -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹), -CONH₂,
 -CONR¹⁰R¹¹ oder -COOR¹² substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl,
 C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl,
 C₃₋₇-Cyclo-alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl,
 Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht, oder durch ein
 bis zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefel-Atome
 und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im
 Ring unterbrochenes und/ oder gegebenenfalls ein oder
 mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring
 enthaltendes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-
 Alkyl, oder für unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach
 mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-
 alkyl oder Halo-C₁₋₆-alkoxy substituiertes Phenyl steht,
 oder
 R¹³ und R¹⁴ gemeinsam einen Ring

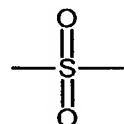


bilden, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen,
 Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl
 oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-
 Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -
 CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl oder mit
 Phenyl substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls
 das Phenyl ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy,
 C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl, Halo-C₁₋₆-alkoxy

oder C₃₋₁₀-Cycloalkyl substituiert sein kann, wobei das C₃₋₁₀-Cycloalkyl durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, und das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NH-C₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH, -COOC₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, und

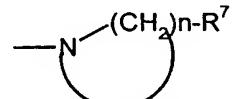
R¹⁵ für Wasserstoff oder C_{1-C₆}-Alkyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

20 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der A für die Gruppe



Z für Wasserstoff oder C₁₋₁₀-Alkyl steht,

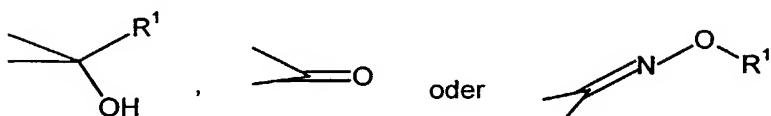
25 oder die Gruppe
-N-(CH₂)_n-R⁷ gegebenenfalls auch einen Ring der Struktur



bildet, wobei der Ring ungesättigt, teilgesättigt oder gesättigt sein kann, Z gleich 0 ist und das Stickstoff-Atom der Gruppe -NR¹⁰R¹¹ in der Bedeutung von R⁷

ebenfalls als weiteres Heteroatom im Ring steht, und der Ring gegebenenfalls mit Hydroxy- C₁₋₁₀-Alkyl substituiert sein kann,

n für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,
D für die Gruppe



R¹ für Wasserstoff oder für die Gruppe C₁₋₆-Alkyl-CO-NR¹⁰R¹¹, oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Amino, Halogen oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochenes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl steht,

\mathbb{R}^2 , \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 , \mathbb{R}^5 ,
 \mathbb{R}^6 , \mathbb{R}^8 und \mathbb{R}^9

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂, -NR¹⁰R¹¹, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹, -NR¹²CONH₂, -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹), -CONH₂, -CONR¹⁰R¹¹ oder -COOR¹² stehen, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy.

30 Amino oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂, -NHC₁₋₆-Alkyl,
-N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹,
-SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂,
-NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹,

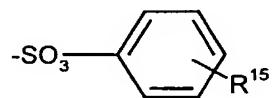
5

-NR¹²CONH₂, -PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹),
 -CONH₂, -CONR¹⁰R¹¹ oder -COOR¹² substituiertes C₁-
 10-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-
 Thioalkyl, C₃₋₇-Cyclo-alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-
 Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht, und C₁₋₁₀-
 Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder
 C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach durch eine =C=O oder =NR¹⁰ Gruppe
 unterbrochen sein kann,

10

 R^7

für Wasserstoff, Hydroxy, Pyridyl oder für die Gruppe
 -NR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹ oder

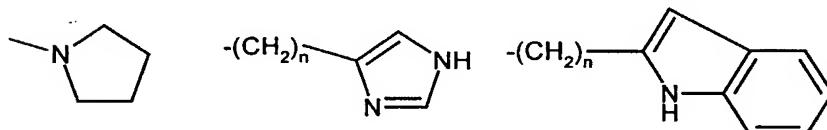


15

steht,

 R^{10} und R^{11}

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-
 C₆-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, -(CH₂)_nCOO-C₁-C₆-Alkyl,
 -CH(CH₃)-Phenyl oder für gegebenenfalls mit Hydroxy
 substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl oder für die Gruppe -NR¹³R¹⁴,

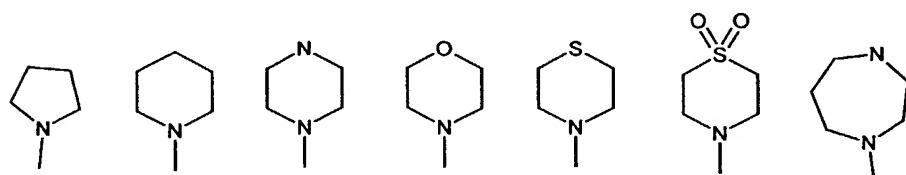


20

stehen, oder

 R^{10} und R^{11}

gemeinsam einen Ring



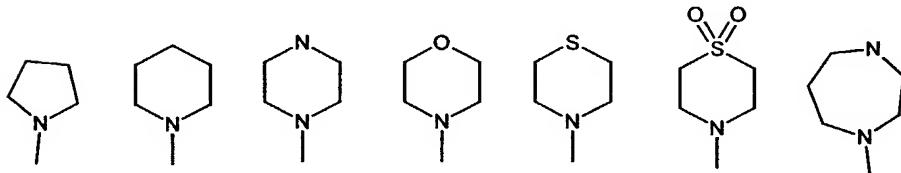
25

bilden,

R¹² für Wasserstoff, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylothio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NR¹³R¹⁴, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylothio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂ -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl, C₃₋₇-Cyclo-alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht, oder durch ein bis zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefel-Atome und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochenes und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthaltendes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, oder für unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl oder Halo-C₁₋₆-alkoxy substituiertes Phenyl steht,

R¹³ und R¹⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylothio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -CONH₂, -CONHC₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylothio, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, Amino oder die Gruppe -SO₃H, -PO₃H₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -NR¹⁰SO₂R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂NH₂, -NR¹⁰COR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -NR¹⁰CONHR¹¹, -NR¹²CONH₂,

-PO(OR¹⁰)(OR¹¹), -POR¹⁰(OR¹¹), -CONH₂,
 -CONR¹⁰R¹¹ oder -COOR¹² substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl,
 C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Thioalkyl,
 C₃₋₇-Cyclo-alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl,
 5 Benzyloxy, Aryl oder Heteroaryl steht, oder durch ein
 bis zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefel-Atome
 und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im
 Ring unterbrochenes und/ oder gegebenenfalls ein oder
 mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring
 10 enthaltendes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-
 Alkyl, oder für unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach
 mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-
 alkyl oder Halo-C₁₋₆-alkoxy substituiertes Phenyl steht,
 oder
 15 R¹³ und R¹⁴ gemeinsam einen Ring



bilden, der gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen,
 20 Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl
 oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-
 Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl,
 -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH oder -COOC₁₋₆-Alkyl oder mit
 Phenyl substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls
 25 das Phenyl ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy,
 C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-alkyl, Halo-C₁₋₆-alkoxy
 oder C₃₋₁₀-Cycloalkyl substituiert sein kann, wobei das
 C₃₋₁₀-Cycloalkyl durch ein- oder mehrere Stickstoff,
 Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen
 sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O
 30 Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
 gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche

Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, und das gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl oder die Gruppe -NH-C₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -SOC₁₋₆-Alkyl, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆-Alkyl, -CON(C₁₋₆-Alkyl)₂, -COOH, -COOC₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, und

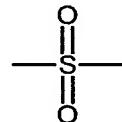
R¹⁵ für Wasserstoff oder C_{1-C₆}-Alkyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

10

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

15

A für die Gruppe

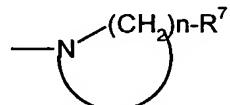


Z für Wasserstoff oder C₁₋₁₀-Alkyl steht,

20

oder die Gruppe

-N-(CH₂)_n-R⁷ gegebenenfalls auch einen Ring der Struktur



bildet, wobei der Ring ungesättigt, teilgesättigt oder gesättigt sein kann, Z gleich 0 ist und das Stickstoff-Atom der Gruppe -NR¹⁰R¹¹ in der Bedeutung von R⁷ ebenfalls als weiteres Heteroatom im Ring steht, und der Ring gegebenenfalls mit Hydroxy- C₁₋₁₀-Alkyl substituiert sein kann,

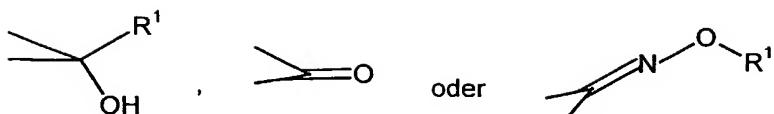
n für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht,

D für die Gruppe

25

30

78

 R^1

für Wasserstoff oder für die Gruppe C₁₋₆-Alkyl-CO-NR¹⁰R¹¹, oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Amino, Halogen oder die Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl, durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochenes C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl steht,

5

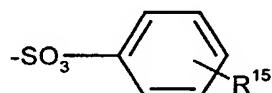
 R^2, R^3, R^4, R^5 , R^6, R^8 und R^9

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Hydroxy-C_{1-C₆}-alkyl oder für die Gruppe -COOR¹² steht,

10

 R^7 $NR^{10}R^{11}$,

für Wasserstoff, Hydroxy, Pyridyl oder für die Gruppe -



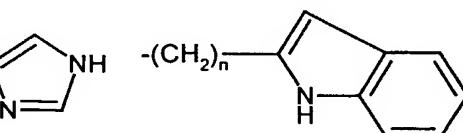
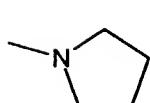
-CONR¹⁰R¹¹ oder

steht,

20

 R^{10} und R^{11}

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-C₆}-Alkoxy, C_{3-C₆}-Cycloalkyl, -(CH₂)_nCOO-C_{1-C₆}-Alkyl, -CH(CH₃)-Phenyl oder für gegebenenfalls mit Hydroxy substituiertes C₁₋₁₀-Alkyl oder für die Gruppe -NR¹³R¹⁴,

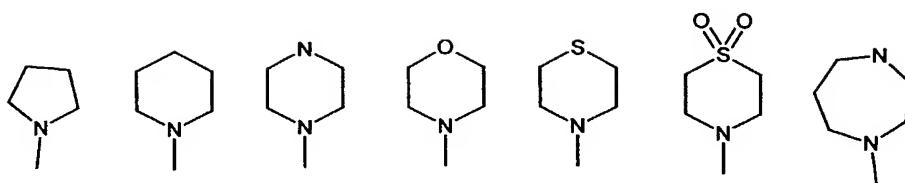


25

 R^{10} und R^{11}

stehen, oder

gemeinsam einen Ring



bilden,

- R^{12} für $C_1\text{-}C_6$ -Alkyl steht,
- 5 R^{13} und R^{14} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder $C_{1\text{-}6}$ -Alkyl stehen, und
- R^{15} für Wasserstoff oder $C_1\text{-}C_6$ -Alkyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

10

4. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopecia und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

- 20 5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopecia und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizellulare Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3.

5

7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiöse
8.

10

Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und virale Infektionen.

15

8. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 6 und 7 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

20

9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, als Inhibitoren der cyclin-abhängigen Kinasen.

25

10. Verwendung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Kinase CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 oder CDK9 ist.

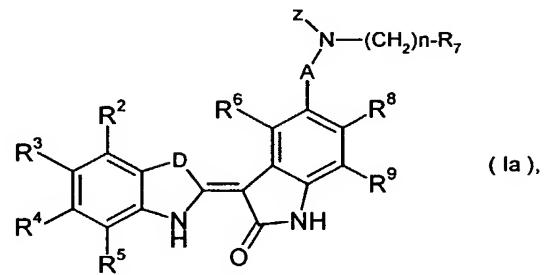
30

11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, als Inhibitoren der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

5

10 13. Indirubin-Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia



15 in der

 $R^2, R^3, R^4, R^5,$

R^6, R^8, R^9, A, D, Z und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen
Bedeutungen haben
und

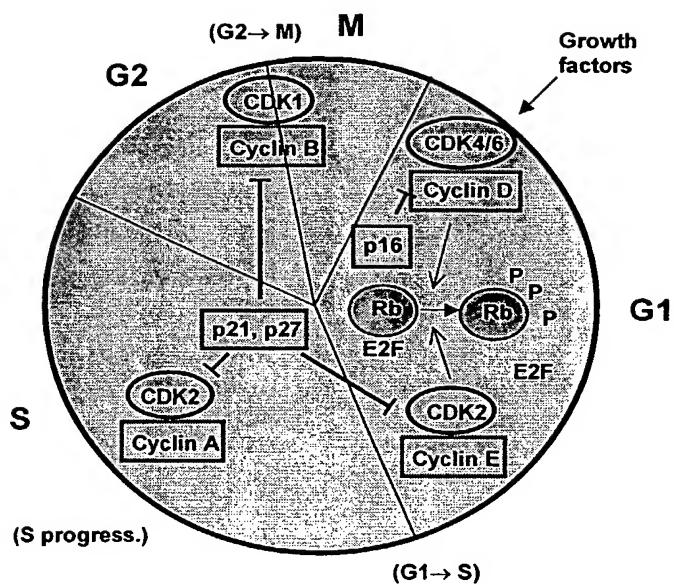
20 R^7 für die Gruppe $-NR^{10}R^{11}$ steht,
und

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für C_1-C_{10} -Alkyl oder für
die Gruppe $-COO-C_1-C_{10}$ -Alkyl steht, bedeuten.

25

14. Verwendung der Indirubin-Zwischenprodukte gemäß Anspruch 13 zur
Herstellung von Indirubinderivaten mit basischer Seitenkette in 5-Position
der allgemeinen Formel I.

5



10

Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/404 A61P35/00 C07D209/36 C07D401/12 C07D209/40
 C07H15/26 C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LECLERC S ET AL: "Indirubins Inhibit Glycogen Synthase Kinase-3b and CDK5/P25, Two Protein Kinases Involved in Abnormal Tau Phosphorylation in Alzheimer's Disease" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 276, no. 1, 5 January 2001 (2001-01-05), pages 251-260, XP002188391 ISSN: 0021-9258 examples 20-24; tables I,II ---	1-14
X	WO 01 37819 A (HOESSEL RALPH ;EISENBRAND GERHARD (DE); MEIJER LAURENT (FR); THOMM) 31 May 2001 (2001-05-31) claim 1; table 1 ----	1-14 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 October 2002	05/11/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
EP02/06132**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 9-12 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06132

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 61555 A (EISENBRAND GERHARD) 19 October 2000 (2000-10-19) claim 1; example 22 ---	1-14
E	WO 02 074742 A (BRUMBY THOMAS ;JAUTELAT ROLF (DE); SCHERING AG (DE); PRIEN OLAF (D) 26 September 2002 (2002-09-26) claim 1; examples 5,6,9,10,12,13,21,25,26,27,V,XVI,XX -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06132

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0137819	A 31-05-2001		FR 2801216 A1 AU 2177001 A EP 1231916 A2 WO 0137819 A2	25-05-2001 04-06-2001 21-08-2002 31-05-2001
WO 0061555	A 19-10-2000		AU 4117800 A BG 105974 A BR 0009770 A CN 1355789 T CZ 20013555 A3 WO 0061555 A1 EP 1169305 A1 HU 0200724 A2 NO 20014948 A NZ 514663 A SK 14272001 A3	14-11-2000 28-06-2002 08-01-2002 26-06-2002 15-05-2002 19-10-2000 09-01-2002 29-07-2002 11-10-2001 27-09-2002 09-05-2002
WO 02074742	A 26-09-2002		DE 10114138 A1 WO 02074742 A2	02-10-2002 26-09-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06132

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7	A61K31/404	A61P35/00	C07D209/36	C07D401/12	C07D209/40
	C07H15/26		C07D403/12		

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LECLERC S ET AL: "Indirubins Inhibit Glycogen Synthase Kinase-3b and CDK5/P25, Two Protein Kinases Involved in Abnormal Tau Phosphorylation in Alzheimer's Disease" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 276, Nr. 1, 5. Januar 2001 (2001-01-05), Seiten 251-260, XP002188391 ISSN: 0021-9258 Beispiele 20-24; Tabellen I,II ---	1-14
X	WO 01 37819 A (HOESSEL RALPH ;EISENBRAND GERHARD (DE); MEIJER LAURENT (FR); THOMM) 31. Mai 2001 (2001-05-31) Anspruch 1; Tabelle 1 ---	1-14 -/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24. Oktober 2002

05/11/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Johnson, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 9–12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06132

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 61555 A (EISENBRAND GERHARD) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) Anspruch 1; Beispiel 22 ----	1-14
E	WO 02 074742 A (BRUMBY THOMAS ;JAUTELAT ROLF (DE); SCHERING AG (DE); PRIEN OLAF (D) 26. September 2002 (2002-09-26) Anspruch 1; Beispiele 5,6,9,10,12,13,21,25,26,27,V,XVI,XX -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06132

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0137819	A	31-05-2001	FR 2801216 A1 AU 2177001 A EP 1231916 A2 WO 0137819 A2	25-05-2001 04-06-2001 21-08-2002 31-05-2001
WO 0061555	A	19-10-2000	AU 4117800 A BG 105974 A BR 0009770 A CN 1355789 T CZ 20013555 A3 WO 0061555 A1 EP 1169305 A1 HU 0200724 A2 NO 20014948 A NZ 514663 A SK 14272001 A3	14-11-2000 28-06-2002 08-01-2002 26-06-2002 15-05-2002 19-10-2000 09-01-2002 29-07-2002 11-10-2001 27-09-2002 09-05-2002
WO 02074742	A	26-09-2002	DE 10114138 A1 WO 02074742 A2	02-10-2002 26-09-2002